



TITLE:

慢性複雑性尿路感染症に対する Ofloxacin (OFLX)の臨床的検討

AUTHOR(S):

打林, 忠雄; 西野, 昭夫; 久住, 治男; 沢木, 勝; 長野, 賢一; 元井, 勇; 折戸, 松男; 庄田, 良中; 小橋, 一功; 菅田, 敏明

CITATION:

打林, 忠雄 ...[et al]. 慢性複雑性尿路感染症に対するOfloxacin (OFLX)の臨床的検討. 泌尿器科紀要 1990, 36(6): 725-730

ISSUE DATE:

1990-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116917>

RIGHT:

慢性複雑性尿路感染症に対する Ofloxacin (OFLX) の臨床的検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 久住治男教授)

打林忠雄, 西野昭夫, 久住治男

富山労災病院泌尿器科 (部長 : 沢木 勝)

沢 木 勝

黒部市民病院泌尿器科 (医長 : 小泉久志)

小 泉 久 志

高志リハビリセンター泌尿器科 (院長 : 泉田信雄)

長 野 賢 一

永見市民病院泌尿器科 (医長 : 元井 勇)

元 井 勇

鳴和総合病院泌尿器科 (部長 : 折戸松男)

折 戸 松 男

北陸中央病院泌尿器科 (医長 : 庄田良中)

庄 田 良 中

加賀中央病院泌尿器科 (医長 : 小橋一功)

小 橋 一 功

福井済生会病院泌尿器科 (医長 : 菅田敏明)

菅 田 敏 明

CLINICAL EVALUATION OF OFLOXACIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Tadao Uchibayashi, Akio Nishino

and Haruo Hisazumi

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kanazawa University*

Masaru Sawaki

*From the Department of Urology,
Toyama Rohsai Hospital*

Hisashi Koizumi

*From the Department of Urology,
Kurobe Citizen Hospital*

Kenichi Nagano

*From the Department of Urology,
Kohshi Rehabilitation Center*

Isamu Motoi

*From the Department of Urology,
Himi Citizen Hospital*

Matsuo Orito

*From the Department of Urology,
Naruwa General Hospital*

Ryotu Shyoda

*From the Department of Urology,
Hokuriku Hospital*

Kazunori Kobashi

*From the Department of Urology,
Kaga Central Hospital*

Toshiaki Sugata

*From the Department of Urology,
Fukui Saiseikai Hospital*

Ofloxacin was administered orally at a daily dosage of 300 mg and 600 mg in three divided doses for 14 days to 24 and 60 patients with chronic complicated urinary infections, respectively, in order to evaluate the therapeutic efficacy. The clinical efficacy was evaluated according to the criterion proposed by the UTI Committee in Japan and its efficacy was evaluated in 84 cases. In the group of 24 patients receiving a daily dosage of 300 mg, the clinical effectiveness after a 5-day treatment was excellent in 13 cases and moderate in 7 cases. The overall clinical efficacy was 83.8%. In the group of 60 patients receiving a daily dosage of 600 mg, the rate of overall clinical efficacy after a 5-day treatment was 83.3%, being excellent in 23 cases and moderate in 27 cases. The eradication rate was 85.3% and 92.5% by 300 mg and 600mg dosages of ofloxacin, respectively. As adverse reactions, anorexia and nausea occurred in 2 cases. Laboratory anomalies consisted of 1 case of slight and transient elevation of transaminase, and 1 case of elevated

serum creatinine.

(Acta Urol. Jpn. 36: 725-730, 1990)

Key words: Urinary tract infection, Ofloxacin

緒 言

第一製薬株式会社中央研究所で研究、開発された新しいキノロン系の経口抗菌剤 ofloxacin (OFLX, 商品名: タリビッド®) はグラム陰性菌からグラム陽性菌まで広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、従来の同系薬剤に比べ高い尿中回収率が得られ、かつ組織内移行も良好であるとされている^{1,2)}。

著者らは、本剤を慢性複雑性尿路感染症に対して長期間投与を行い、臨床効果および安全性について検討したのでその臨床使用結果を報告する。

対象および方法

1. 対象

1988年7月から1989年1月までに金沢大学医学部泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した慢性複雑性尿路感染症を有する85症例で、うちUTI薬効評価基準の患者条件を満足する84症例について検討した。1例はUTI薬効評価基準による判定では脱落症例となるため、今回は副作用の検討にのみ含めた。

対象患者は男性55症例、女性29症例で年齢は18~85歳(平均66.7歳)であった。

基礎疾患は神経因性膀胱54例と最も多く、ついで前立腺肥大症22例、前立腺肥大症術後3例、前立腺癌3例および腎結石、膀胱癌がそれぞれ1例であった(Table 1)。

2. 使用薬剤および投与方法

Ofloxacin 1回100mg または 200mg を1日3回毎食後に服用させ、投与期間は原則として14日間と

した。ただし臨床効果の判定はUTI薬効評価基準に準じて投与5日目に行い、重篤な副作用の発現や臨床検査値異常を認めた場合には投薬を中止した。

成 績

1. 臨床効果

1日300mg投与による慢性複雑性尿路感染症24症例の総合臨床効果は、著効13例(54.2%)、有効7例(29.2%)、無効4例(16.6%)で有効率は83.3%であった(Table 2)。UTI薬効評価基準による疾患病態群別に検討すると、単独感染19例および複数菌感染5例の総合有効率はそれぞれ84.2%および80.0%であった(Table 3)。カテーテル留置症例は1例のみであるが、著効であった。

ついで細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿中より分離された34株中29株(85.3%)が消失し、これらの分離菌のうちK. pneumoniae 4株, Ser-ratia spp. 3株, Acinetobacter spp. 3株, Flavobacterium spp. 2株, K. oxytoca, Citrobacter spp,

Table 1. Underlying disease

Disease	No. of patients (%)
Neurogenic bladder	54 (64.3)
Benign prostatic hypertrophy	22 (26.2)
Post prostatectomy	3 (3.6)
Prostatic cancer	3 (3.6)
Renal calculus	1 (1.2)
Bladder cancer	1 (1.2)
Total	84 (100)

Table 2. Overall clinical efficacy of OFLX in complicated UTI (100 mg×3/day)

Pyuria				
Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect of bacteriuria
Eliminated	13	3	1	17 (71%)
Decreased				
Replaced	2	1	1	4 (17%)
Unchanged	1		2	3 (13%)
Effect on pyuria	16 (67%)	4 (17%)	4 (17%)	Patient total 24
	Excellent	13 (54.2%)	Overall effectiveness rate 20/24 (83.3%)	
	Moderate	7 (29.2%)		
	Poor	4 (16.6%)		

Table 3. Overall clinical efficacy of OFLX classified by type of infection (100 mg×3/day)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall Effectiveness rate
Mono microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (4.2%)	1			100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0 %)				
	3rd group (Upper UTI)	0 (0 %)				
	4th group (Lower UTI)	18 (75.0%)	12	3	3	83.3 %
Sub total		19 (79.2%)	13	3	3	84.2 %
Poly microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0 %)				
	6th group (No catheter indwelt)	5 (20.8%)		4	1	80 %
	Sub total	5 (20.8%)		4	1	80 %
Total		24 (100 %)	13	7	4	83.3 %

Table 4. Bacteriological response to OFLX in complicated UTI (100 mg×3/day)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	persisted *
<i>E. faecalis</i>	6	5 (83)	1
<i>S. aureus</i>	2	1 (50)	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	8	6 (75)	2
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100)	
<i>Serratia</i> spp.	3	3 (100)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	3 (100)	
<i>E. coli</i>	3	2 (67)	1
<i>Flavobacterium</i> spp.	2	2 (100)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100)	
Total	34	29 (85.3)	5

*: Regardless of bacterial count

Table 5. Overall clinical efficacy of OFLX in complicated UTI (200 mg/3/day)

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect of bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	23	7	9	39 (65%)
	Decreased				
	Replaced	6	5	4	15 (25%)
	Unchanged	2		4	6 (10%)
Effect on pyuria		31 (52%)	12 (20%)	17 (28%)	Patient total 60
	Excellent	23 (38.3%)		Overall effectiveness rate 50/60 (83.3%)	
	Moderate	27 (45.0%)			
	Poor	10 (16.7%)			

Streptococcus spp. 各1株はいずれも100%の除菌率を示し, *P. aeruginosa* 2株, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* 各1株が存続した (Table 4). 1日600mg投与による慢性複雑性尿路感染症60

症例の総合臨床効果は著効23例 (38.3%), 有効27例 (45.0%), 無効10例 (16.7%) で有効率は83.3%であった (Table 5). これを UTI 薬効評価基準による疾患病態群別に検討すると, 単独菌感染45例および複数菌感染15例の総合有効率はそれぞれ91.1%, 60.0%であった. さらにカテーテル留置症例は11例で有効率72.7%, 非留置症例49例の有効率は85.7%であった (Table 6).

これを細菌学的効果の面から検討すると, 投薬前に尿中より分離された *E. coli* 10株, *K. pneumoniae* 9株, *Streptococcus* spp., *Citrobacter* spp. 各5

株, *Enterobacter* spp. 4株, *S. epidermidis*, *Acinetobacter* spp., *K. oxytoca* 各3株, *Corynebacterium* spp. および GNR 2株はいずれも100%の除菌率を示し, *P. aeruginosa* および *E. faecalis* 2株, *S. aureus* および *Proteus* spp. 各1株が存続し, 全菌株の消失率は92.5%であった (Table 7). なお投与後出現菌としては, *S. epidermidis* 3株, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. および GNR 各1株の計7株が認められた.

2. 副作用

効果判定不能例を含めた85症例について, 長期投与

Table 6. Overall clinical efficacy of OFLX classified by type of infection (200 mg×3/day)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall Effectiveness rate
Mono microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (11.7%)	2	4	1	85.7 %
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (8.3%)		5		100 %
	3rd group (Upper UTI)	1 (1.7%)		1		100 %
	4th group (Lower UTI)	32 (53.3%)	19	10	3	90.6 %
Sub total		45 (75 %)	21	20	4	91.1 %
Poly microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (6.7%)		2	2	50 %
	6th group (No catheter indwelt)	11 (18.3%)	2	5	4	63.6 %
	Sub total	15 (25 %)	2	7	6	60 %
Total		60 (100 %)	23	27	10	83.3 %

Table 7. Bacteriological response of OFLX in complicated UTI (200 mg/3/day)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	persisted *
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)	
<i>S. aureus</i>	1	0 (0)	1
<i>Streptococcus</i> spp.	5	5 (100)	
<i>E. faecalis</i>	9	7 (78)	2
<i>Proteus</i> spp.	11	10 (91)	1
<i>E. coli</i>	10	10 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	9	9 (100)	
<i>Serratia</i> spp.	7	6 (86)	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	5 (83)	1
<i>Citrobacter</i> spp.	5	5 (100)	
<i>Enterobacter</i> spp.	4	4 (100)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	3 (100)	
<i>K. oxytoca</i>	3	3 (100)	
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2 (100)	
GNR	2	2 (100)	
Total	80	74 (92.5)	6

*: Regardless of bacterial count

Table 8. Incidence of adverse reactions

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Symptom	Severity	Date on onset	Relation to Ofloxacin
26	75 M	C.C.C.	B.P.H.	GOT ↑	23→50U/ml	5 day	Probably related
42	43 M	C.C.C.	N.B.	Loss of appetite	+	4 day	Probably related
78	72 F	C.C.C.	N.B.	Cr ↑ Nausea	1.9 → 2.5mg/dl +	11 day 2 day	Possibly related Probably related

(原則として14日間投与)での副作用として、自他覚症状を観察すると同時に本剤投与前後における赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、BUNおよび血清クレアチニン等を測定し、比較検討した。自覚症状として食思不振、嘔気が各1例認められた。食思不振は投薬開始4日目より出現、5日目の薬剤感受性試験でも本剤に感受性なしとの結果がえられたため、投薬を中止した。3日後に自覚症状は消失した。嘔気は投薬開始2日目よりみられたが、その程度は軽度であり継続投与が可能であった。14日目に投薬を終了したところ、2日後に症状は消失した。投与前後の臨床検査値の異常は2例において認められた。1例はGOTの極く軽度の一過性上昇(23→50 IU/ml)であり、他の1例は血清クレアチニン値の上昇であった(1.9→2.5 mg/dl)。

考 案

Ofloxacinの作用機序は、細菌のDNA合成を特異的に阻害すると考えられており、さらにその抗菌作用は殺菌的であるとされている³⁾。本剤の薬物動態に関しては、経口投与薬剤の90%以上が未変化体のまま尿中へ排泄されることから⁴⁾、腎機能正常患者において十分高い尿中濃度が得られるものと考えられる。慢性複雑性尿路感染症は難治性である場合が多く、日常診療において抗菌化学療法が長期間にわたり必要となる症例も少なからずみられる。以上の点から、今回著者らは慢性複雑性尿路感染症を対象として、本剤300 mgおよび600 mgを14日間継続投与した。臨床効果の判定をUTI薬効評価基準に準じて投与5日目に行い、14日目に臨床検査値を含む副作用の検討を行った。UTI薬効評価基準による本剤の有効性は、1日300 mg投与群で24症例中20症例(83.3%)に有効と

判定され、かつ著効が13例(54.2%)に認められた。また1日600 mg投与群においても60症例中50症例(83.3%)に有効と判定され、同系列の他剤に比して高い有効率が得られた^{5,6)}。なお1日投与量300 mg投与群と600 mg投与群での有効率の比較では、いずれも83.3%の有効率でありまったく差が認められなかった。つまり尿路感染症に対しては、前述のごとく本剤(未変化体)の尿中排泄率がきわめて高いことから、1日投与量として300 mgでも十分その臨床効果が得られる可能性を示唆する結果であった。カテーテル留置症例に対する有効性について検討してみると、症例数が少ないため明らかなことは言いえないが300 mg投与群で1例に著効、600 mg投与群で11例中8例(72.7%)に有効と判定され、本剤のカテーテル留置症例に対する薬効は極めて満足すべき結果であった。起炎菌別細菌学的効果の検討でも300 mg、600 mg投与群でそれぞれ *P. aeruginosa* の75%、83%に菌消失がみられ、またその他の菌消失率の結果からみても有効性の高い薬剤と考えられた。85症例に関する副作用は3.5%(3例)であり、食思不振および軽度の嘔気がそれぞれ1件、臨床検査値の変動は一過性のGOT上昇および血清クレアチニン上昇がそれぞれ1件認められている(Table 8)。これらの副作用発現率は本剤の長期にわたる再審査症例調査の解析および新薬シンポジウムの報告結果²⁾での副作用発現率とほぼ同等であり、かつ同系の薬剤に比べ決して多いものではなかった⁷⁾。

以上の結果より、本剤は慢性複雑性尿路感染症に対して有効、かつ安全性の高いものと考えられた。

文 献

- 1) Sato T, Matruura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H and Mitsuhashi S: In

- vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob Agents Chemother* **22**: 548-553, 1982
- 2) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 名古屋, 1982
- 3) 五島瑳智子, 藤本輝男, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の DL-8280 の in vitro および in vivo における細菌学的評価. *Chemotherapy* **32** S-1: 22-45, 1984
- 4) 斉藤 篤, 島田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣, 加地正伸, 奥田新一郎, 三枝幹文, 宮原 正, 上田 泰: DL-8280 にかんする臨床的研究. *Chemotherapy* **32** S-1: 225-238, 1984
- 5) 角 文宣, 後藤 甫, 中下英之助, 福田和夫, 瀧本隆一, 井上明道, 三宅茂樹, 西田秀樹, 東堀裕司, 山根明文: 複雑性尿路感染症に対する Norfloxacin (NFLX) の使用経験. *西日泌尿* **47**: 1001-1004, 1985
- 6) 和志田裕人, 阪上 洋, 岩瀬 豊, 佐々木昌一: 複雑性尿路感染症に対する Enoxacin 長期投与の検討. *泌尿紀要* **6**: 1508-1512, 1987
- 7) 熊澤淳一: Cinoxacin の副作用—各種尿路感染症 906 例の検討—. *Chemotherapy* **28** S-4: 368-376, 1980

(Received on January 22, 1990)

(Accepted on January 24, 1990)

(迅速掲載)